



AUSLEGESCHRIFT

1 232 157

Deutsche Kl.: 12 p - 13

Nummer: 1 232 157
Aktenzeichen: V 24108 IV d/12 p
Anmeldetag: 29. Mai 1963
Auslegetag: 12. Januar 1967

1

Gegenstand der Erfindung ist ein verkürztes Verfahren zur Herstellung von Benzilsäuretropinesterhydrochlorid aus Tropin und Benzilsäureester durch Umesterung in Gegenwart von metallischem Natrium bei 120 bis 145°C im Wasserstrahlpumpenvakuum und Behandlung des erhaltenen Benzilsäuretropinesters mit Salzsäure, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Umesterung mit Benzilsäure-n-propylester ausgeführt wird.

Es ist bereits bekannt, Benzilsäuretropinesterhydrochlorid durch Umesterung aus Tropin und Benzilsäureäthylester und Behandlung des erhaltenen Benzilsäuretropinesters mit Salzsäure herzustellen (Literatur: O. Hromatka, C. Csoklich, J. Hofbauer, Monatshefte für Chemie, 83 [1952], S. 1324).

Es war nicht vorherzusehen, daß durch Verwendung von Benzilsäure-n-propylester statt Benzilsäureäthylester die Umesterungszeit von etwa 30 Stunden auf etwa 8 Stunden reduziert wird. Dies entspricht einer 70- bis 80%igen Reaktionszeitverkürzung.

Benzilsäure-n-propylester ist zum Unterschied von allen anderen Benzilsäurealkylestern bei den Bedingungen der Umesterung mit Tropin genügend stabil, aber dennoch so instabil, daß er die Aufspaltung zur Umesterungsreaktion rasch genug erleidet. Das Ergebnis ist eine Reaktionszeitverkürzung und Ausbeutерhöhung.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel erläutert.

Beispiel

117 g Benzilsäure-n-propylester, 32,7 g Tropin und 0,68 g Natrium werden bei 120 bis 145°C unter Wasserstrahlpumpenvakuum 8 Stunden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch in 450 ml 10%ige Salzsäure eingegossen, 3- bis 4mal mit Äther ausgeschüttelt und der Äther aus der wäßrigen Schicht abgetrieben. Aus der wäßrigen Schicht wird mit 200 ml konzentriertem Ammoniak die Benzilsäuretropinesterbase ausgefällt und aus Benzol oder entwässertem Isopropanol umkristallisiert. Rohausbeute an Base etwa 70 g (= 96%), nach dem Umkristallisieren Reinausbeute etwa 67 g (= 83% der Theorie); F. 152 bis 153°C.

Zur Herstellung von Benzilsäuretropinesterhydrochlorid werden 10 g Base in 500 ml Benzol bzw. 20 g Base in 500 ml Isopropanol auf dem Wasserbad gelöst und mit HCl-Gas durchströmt, bis alles Hydrochlorid

Verfahren zur Herstellung von Benzilsäuretropinesterhydrochlorid

Anmelder:
Veria-Pharm Arzneimittelfabrik
Apotheker H. J. v. Ehrlich,
Tutzing (Obb.), Hauptstr. 72 a

Als Erfinder benannt:
Dipl.-Chem. Dr. Franz Fischer,
Tutzing (Obb.)

2

ausgefallen ist. Die Fällung wird mit 5 bis 10 ml Benzol bzw. Isopropanol ausgewaschen und getrocknet. In dem abfiltrierten und mit Benzilsäuretropinesterhydrochlorid gesättigten Benzol bzw. Isopropanol werden immer wieder 10 bzw. 20 g Base gelöst und mit HCl-Gas in das Hydrochlorid umgewandelt, bis sich im Benzol bzw. Isopropanol so viel Begleitstoffe angesammelt haben, daß es erneuert werden muß. Ungefähr 20mal 10 g Base können in 500 ml Benzol bzw. 20 g Base in 500 ml Isopropanol in das Hydrochlorid umgewandelt werden. Ausbeute: Bei der Umwandlung der ersten 10 bzw. 20 g Base erhält man 10 bzw. 20 g Hydrochlorid (= 91% der Theorie), bei allen weiteren über 95% der Theorie; F. 240 bis 241°C (Zersetzung).

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Benzilsäuretropinesterhydrochlorid aus Tropin und Benzilsäureester durch Umesterung in Gegenwart von metallischem Natrium bei 120 bis 145°C im Wasserstrahlpumpenvakuum und Behandlung des erhaltenen Benzilsäuretropinesters mit Salzsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Umesterung mit Benzilsäure-n-propylester ausgeführt wird.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie
4. Auflage, Bd. X (1927), S. 345;
Monatshefte für Chemie, 83 (1952), S. 1321 bis 1325.